

Aus der Orthopädischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Exner

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN MIT
GLASKERAMISCHEN IMPLANTATEN IN
WEICHGEWEBE VON RATTEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

PETER ALLETSEE

aus Steingaden

1977

Marburg 1976

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Orthopädischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Exner

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN MIT
GLASKERAMISCHEN IMPLANTATEN IN
WEICHGEWEBE VON RATTEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

PETER ALLETSEE

aus Steingaden

Marburg 1976

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg



Angenommen von dem Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 28.1.1977

Dekan: Prof. Dr. med. F. Neurath

Referent: Dr. med. P.-A. Blencke

Correferent: Prof. Dr. med. G. Exner

INHALTSVERZEICHNIS

- A Einleitung
- B Problemstellung
- C Versuchstechnik
 - 1. Versuchsmaterial
 - 2. Operationstechnik
 - 3. Untersuchungsmethoden
- D Ergebnisse
- E Diskussion
- F Zusammenfassung

Anhang: Literaturverzeichnis
 Nachwort und Lebenslauf



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552327_0098

A EINLEITUNG

Auf vielen Gebieten der operativen Medizin besteht das Problem der Implantation von Fremdkörpern. Dabei sind bei allen benützten Materialien, wie AUTIAN (3) und andere Autoren fordern, die Fragen zu prüfen:

1. Welchen Einfluß haben das Implantat oder seine Bestandteile auf das berührende Gewebe und den gesamten Organismus?
und
2. Welchen Einfluß haben der Organismus, das Gewebe oder die Körperflüssigkeiten auf das Implantat?

Auf der Suche nach Stoffen, die diese Fragen befriedigend beantworten, fanden in den letzten Jahren keramische Substanzen besondere Bedeutung. Sie erwiesen sich in verschiedener Zusammensetzung bei zahlreichen tierexperimentellen Anwendungen als sehr gut gewebeverträglich. So berichten SMITH (31), HULBERT et al (22), RHINELANDER et al (29), BHASKAR et al (4), KLAUITTER et al (23), HENTRICH et al (20), BOUTIN (8), HEIMKE et al (14) und andere über die sehr gute Gewebeverträglichkeit solcher Werkstoffe mit den Knochenstrukturen.

Da bei der Benützung der Implantate als Knochenersatz immer ein enger Kontakt zum angrenzenden Weichgewebe besteht, war die intramuskuläre, subcutane und intraperitoneale Verträglichkeit neu entwickelter Keramiken und Glaskeramiken zu prüfen.

B PROBLEMSTELLUNG

Wie SCALES (30) und später SPEIRS (32) oder BLOCKSMA (7) forderten, sollten alle Implantate acht Voraussetzungen erfüllen:

1. physikalische Stabilität
2. chemische Beständigkeit
3. ohne entzündliche Wirkung
4. ohne karcinogene Wirkung
5. ohne allergische Wirkung
6. mechanische Unbeeinflußbarkeit
7. formgerechte Herstellbarkeit
8. Sterilisierbarkeit

Nach ihren subcutanen Implantationen von $1 \times 1 \times 0,5 \text{ cm}^3$ großen Silikonquadern und subcutanen Silikoninjektionen bei 38 Ratten fanden die genannten Autoren, daß die verwandten Materialien weitgehend inert waren.

Auf der Suche nach physikalisch und chemisch besseren Implantaten erlangten in der letzten Zeit keramische Substanzen besondere Beachtung.

SMITH (31), NELSON (25) und RHINELANDER (29) implantierten in vergleichenden Untersuchungen reine Oxidkeramiken und Kunststoffe intraossär bei Kaninchen, Hunden und Ratten.

Die Keramiken wurden als gut gewebeverträglich bezeichnet.

Die Frage, welchen Einfluß dabei die Oberflächenform hat, versuchten einige Autoren zu lösen. RHINELANDER et al (29), PETERSEN et al (28) und HULBERT et al (22) glaubten, daß bei genügender Porengröße in das keramische Implantat ein-

wachsendes Knochengewebe eine breite mechanische Verbindung erzeugen würde. In Abhängigkeit der Porendurchmesser war lamelläres Knochengewebe eingewachsen. Auch HAMMER et al (13) und KLAUITTER et al (23) fanden ein Einwachsen von osteoidem Gewebe in die porösen Kalziumaluminiumkeramiken. Dabei bezeichneten alle Autoren ebenso wie BHASKAR et al (4), v. ANDRIAN (2), HENTRICH et al (20), BOUTIN (8) und HEIMKE et al (14), die verwandten Oxidkeramiken mit hoher Al_2O_3 -Komponente als inert, da keine Entzündungsreaktion im Bereich der Grenzschicht zwischen Keramik und Knochen zu erkennen war.

Die bis heute verwandten metallischen Implantate können als korrosionsarm und inert bezeichnet werden. Diese Werkstoffe gehen aber nie über eine mechanische Verbindung mit ihrem Lager hinaus. Auf der Suche nach Materialien, die mit den Zell- bzw. Gewebsstrukturen des Implantatlagers eine feste Verbindung eingehen, haben HENCH und seine Mitarbeiter (17, 18,19) die Benützung von Glaskeramiken versucht. Bei ihren Untersuchungen trat zwischen Implantat und Knochen eine so feste Bindung ein, daß nach wenigen Wochen das Implantat nicht mehr aus dem Knochen herausgezogen werden konnte. Als Erklärung hierfür fanden HENCH et al, daß der feste Kontakt zwischen der Glaskeramik und dem knöchernen Implantatlager auf einer chemischen Bindung von Proteingruppen und Hydroxylapatitkristalliten mit den Oberflächenstrukturen der Glaskeramik beruht. Bei neu entwickelten Glaskeramiken konnten auch BLENCKE et al (5,6) diesen festen Verbund nachweisen.

CURTIS (10) und andere Autoren untersuchten auch die Frage

nach dem Mechanismus der Adhaesion von Zellen in der Gewebekultur an Glasoberflächen. Dabei fand CURTIS (10), daß zwischen Eiweißmolekülen und Glasoberflächen van der Waals - London - Kräfte und andere chemische Bindungen auftreten. ABERCOMBIE und AMBROSE (1) verglichen diese Bindungen auf Grund ihrer Untersuchungsergebnisse mit der Verbindung zwischen Zelle und Zelle. Eine reversible, ph - abhängige Bindung von ACTH an Glas fanden STOUFFER und LIPSCOMB (33).

Glaskeramiken enthalten immer noch eine Restglasphase. So besteht die Möglichkeit, daß auch sie organische Strukturen binden können. HENCH et al (16) wiesen eine Adsorption von Polypeptiden an die Glaskeramikoberfläche nach. Aber nicht nur die Oberflächenstrukturen der Glaskeramiken, sondern auch die Abgabe von Ionen oder die physikalischen Eigenschaften wie Größe und Form von Implantaten üben einen Einfluß auf das Gewebe aus. Die Glaskeramiken bestehen aus Siliziumoxid und den physiologisch vorkommenden Kalzium-, Phosphat-, Natrium- und Kaliumionen, gelegentlich noch Fluor- und Magnesiumionen. Über eine chemisch cancerogene Wirkung der genannten Bestandteile ist noch nichts bekannt gegeben worden.

OPPENHEIMER et al (26), NOTHDURFT (25) und CONTZEN et al (9) beschrieben, daß die Härte des Implantates wenig Einfluß auf das Implantatlager hat. Eine viel bedeutendere Rolle spielt die mechanische Gewebeirritation. So fanden CONTZEN et al (9) einen chronischen Entzündungszustand in der Umgebung von Kanten und Ecken der Implantate. Dadurch kommt es zur Instabilität des Implantates und schlechter Wundverheilung.

Demnach macht die Vielzahl der bei der Implantation eines Fremdkörpers zu berücksichtigenden Faktoren ausgedehnte Untersuchungen des zu verwendenden Materials erforderlich. Für die Benützung von neuentwickelten Glaskeramiken als Implantat war daher zu untersuchen welchen Einfluß das Material auf das umgebende Weichgewebe ausübt. Es war hier also die Frage der Gewebeverträglichkeit hinsichtlich Größe, Form und chemischer Bestandteile der Versuchskeramiken zu beantworten. Ferner war zu untersuchen, welchen Veränderungen das Implantat seinerseits durch das Weichgewebe unterworfen war.

C VERSUCHSDURCHFÜHRUNG

1. MATERIAL:

Die zur Untersuchung benutzten Versuchskeramiken wurden von der Firma E. LEITZ, Wetzlar wie folgt hergestellt ^x:

Der Herstellungsprozeß der Glaskeramik gliedert sich in 2 Abschnitte.

1. Erschmelzen des Grundglases
2. Überführung des Glases in Keramik.

Die Rohstoffkomponenten von sehr hohem Reinheitsgrad werden innig gemischt und dann portionsweise in einen Platintiegel eingelegt, der durch Induktion auf 1480°C aufgeheizt wird.

Es sei bemerkt, daß der Zusatz von untergeordneten Anteilen von B_2O_3 oder anderen in der Glastechnologie allgemein üblichen Substanzen, mit Ausnahme toxikologisch wirksamer Verbindungen, möglich ist.

Ist die Gesamteinwaage - beispielsweise 5,0 kg - eingeschmolzen, wird bei einer Temperatur von 1500°C 3 Stunden unter

^x) entnommen aus: Leitz, E. GmbH, Wetzlar -
Wissenschaftliche Abteilung
Bericht über die im Rahmen der Pilot -
Studie "Glaskeramiken für Osteoplastik
und Osteosynthese" durchgeführten
Arbeiten. (1973)

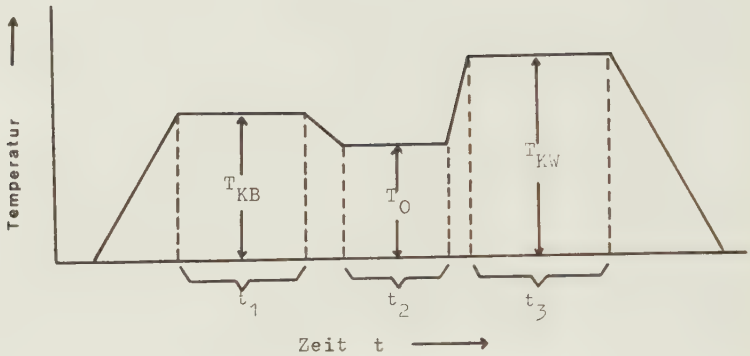
ständigem Rühren geschmolzen. Danach erfolgt der Abguß auf bzw. in vorgewärmte zunderfreie Stahlformen, die dann auf Zimmertemperatur innerhalb weniger Stunden abgekühlt werden.

Die gegossenen, aus Glas bestehenden Formteile werden ihrer Zusammensetzung gemäß einem Kristallisationsprozeß unterworfen der zur Erzeugung einer apatitstrukturhaltigen Glaskeramik führt. Dabei wird, je nach Zusammensetzung des Grundglases, das folgende Temperatur-Zeit-Programm mit seinen angegebenen Grenzwerten eingehalten.

- a) Aufheizen auf eine zwischen 550 und 950°C liegende Temperatur (T_{KB}) optimaler Kristallbildungsgeschwindigkeit und Beibehaltung dieser Temperatur (T_{KB}) zwischen 8 und 30 Stunden;
- b) Reduzieren auf eine zwischen 350 und 550°C liegende Temperatur (T_0) und Beibehaltung dieser Temperatur (T_0) zwischen 2 und 5 Stunden;
- c) Erhöhen auf eine zwischen 700 und 1150°C liegende Temperatur (T_{KW}) optimaler Kristallwachstumsgeschwindigkeit und Beibehaltung dieser Temperatur (T_{KW}) zwischen 10 und 40 Stunden;
- d) Abkühlen auf Zimmertemperatur innerhalb von 12 Stunden.

In Figur 1 ist ein optimales Temperatur-Zeit-Programm schematisch dargestellt.

Figur 1:



Es bedeuten die Abkürzungen:

T_{KB} : Temperatur maximaler Kristallbildungsgeschwindigkeit

T_{KW} : Temperatur maximaler Kristallwachstumsgeschwindigkeit

T_O : Einstell. Temperatur

Die Zusammensetzung der Versuchskeramiken war:

Tab. 1:

	ST2997G	ST2997	ST2433	STKG13T6
SiO_2	46,0	46,0	43,0	46,0
$Ca_3(PO_4)_2$	-	-	21,0	-
$Ca(PO_3)_2$	25,0	25,0	-	16,0
CaO	24,0	24,0	11,0	33,0
Na_2O	5,0	5,0	5,7	5,0
MgO	-	-	11,5	-
K_2O	-	-	6,8	-
CaF_2	-	-	1,0	-

Alle Angaben in Gewichts %

Eine Al-Oxid-Keramik wurde vergleichend untersucht.
Sie hatte einen wesentlich geringeren Reinheitsgrad
als die Glaskeramiken.

2. IMPLANTATIONSTECHNIK:

Die Versuchstiere waren ausgewachsene Albinoratten vom Wistar-Stamm mit einem Anfangsgewicht von 200 - 250 g. Nach sorgfältiger Enthaarung und Desinfektion des Operationsgebietes wurden die sterilisierten Proben in Ätherinhalationsnarkose an der Oberschenkelinnenseite und im linken Unterbauch intramuskulär, subcutan oder intraperitoneal implantiert. 1 - 3 Proben wurden pro Tier eingesetzt. Zum schichtweisen Wundverschluß wurde 5-0 Catgut (atraumatisch) verwendet. Die Implantate waren in Quaderform mit den Abmessungen 3 x 2 x 1 mm und 4 x 2 x 2 mm, oder in gebrochener Form etwa gleicher Größe mit unregelmäßiger Oberfläche und in Pulverform. Diese Untersuchungen wurden vorgenommen, um eventuelle formabhängige Gewebereaktionen zu erkennen. Während der Narkoseeinleitung und intraoperativ starben einige Tiere.

Tab. 2:

	ST2997G	ST2997	ST2433	Al-Oxid
	fest	fest	fest	fest
Zahl der Versuchstiere	30	66	28	3
Proben: gesamt	50	105	35	6
subcutan	15	21	27	0
intramuskulär	29	62	8	6
intraperitoneal	6	22	0	0
	STKG13T6	ST2997		
	Pulver	Pulver		
Zahl der Versuchstiere	3	4		
Proben: gesamt	12	16		
subcutan	6	8		
intramuskulär	6	8		
intraperitoneal	0	0		

Nach Abschluß der Operation wurde die Haut noch einmal desinfiziert und mit einem Sprühkleber bedeckt. Eine postoperative Immobilisation oder Antibiotikaprophylaxe erfolgte nicht. Die im Zentraltierstall untergebrachten Tiere wurden mit Altromin und Wasser ad libitum ernährt. 8 von 134 operierten Ratten starben - neben einigen nicht operierten Tieren - zwischen der 6. und 27. Woche postoperativ. Bei 4 Tieren der Versuchsreihe konnte histologisch eine Pneumonie nachgewiesen werden.

3. AUFARBEITUNG

Nach frühestens 2 und spätestens 60 Wochen wurden die Tiere durch eine Überdosis Äther getötet und die Implantate mit dem angrenzenden Gewebe entnommen. Anschließend wurden die Proben in 4% igem neutralisierten Formaldehyd fixiert.

Unter Belassung des Werkstoffes im Implantatlager wurde nach Einbettung in Paraffin anfänglich versucht, den gesamten entnommenen Block zu schneiden. Nach einigen erfolglosen Versuchen wurde das Implantat vorsichtig durch Längsschnitt aus seinem Implantatlager gelöst. Das angrenzende Gewebe wurde in üblicher Paraffinschnitttechnik aufgearbeitet und mit Hämatoxinlin - Eosin und nach van Gieson bzw. nach Masson gefärbt.

Zur genauen Beurteilung des Gewebes und seiner zellulären Elemente in der direkten Nähe des Implantates erfolgte eine Toluidinblaufärbung.

Dabei wurden subcutan eingebrachte Implantate mit dem umgebenden Weichgewebe für 24 Stunden in 4% iger neutralisierten Formalin fixiert. Da die Implantatkapsel sich deutlich vom umliegenden Gewebe abgrenzte, konnte sie anschließend sehr leicht davon getrennt werden. Durch Aufträufeln von 0,4% iger Toluidinblaulösung wurde dann die Bindegewebskapsel gefärbt, die überstehende Flüssigkeit mit Löschpapier abgesaugt. Zunächst färbten sich die implantatferneren Zell- und Faserschichten. Durch Diffusion des Farbstoffes in Richtung des Implantates färbten sich die nächsten Schichten, während sich die Ersteren wieder entfärbten. So war es möglich, Aufschluß über die direkt dem Implantat anliegenden Strukturen zu bekommen.

Die entnommenen Implantate wurden auflichtmikroskopisch, einige ihrer Oberflächen rasterelektronenmikroskopisch und röntgenspektrometrisch untersucht. Um jede mechanische Irritation der Implantatoberfläche zu vermeiden, wurde vorher das das Implantat umgebende Gewebe proteolytisch abgebaut. Des weiteren wurden in orientierenden Untersuchungen Gewebe - Keramik - Blöcke in Methylmethacrylat eingebettet, zusammen mit dem Implantat geschnitten und rasterelektronenmikroskopisch untersucht. Bei all diesen Untersuchungen wurde ein Rasterelektronenmikroskop Leitz - AMR 1000 benützt.

D ERGEBNISSE

1. MAKROSKOPISCHE BEFUNDE:

Bei den regelmäßigen postoperativen Kontrollen der Wundheilung wurden keine Wundinfektionen oder Nahtdehiszenzen beobachtet. Die Wundregion behaarte sich in allen Fällen neu. Es bestand kein Unterschied zwischen dem über dem Wundgebiet gewachsenen Fell und dem übrigen Fell.

Die Implantate lagen in situ und es konnten keine Zeichen einer mechanischen oder entzündlichen Irritation festgestellt werden. Bei der Entnahme lagen die Implantate in einer dünnen, vom angrenzenden Gewebe abgrenzbaren Bindegewebetskapsel.

Beim Herauslösen der Versuchsglaskeramiken aus dem Implantationslager war eine Ödemschicht zwischen dem Implantat und der umgebenden Bindegewebetskapsel nicht zu sehen. An den entfernten Implantaten hafteten geringe Gewebsanteile.

Die Oberflächen der gering löslicheren Glaskeramik ST2433 und der Aluminium - Oxid - Keramik schienen glänzend, glatt und ohne Destruktionen. Die Oberflächen der Glaskeramik ST2997 und deren Grundglas ST2997G dagegen wirkten matt und leicht unregelmäßig.

2. MIKROSKOPISCHE BEFUNDE:

Auf die Untersuchung zwischen dem 1. und 14. postoperativen Tag wurde, bis auf einige orientierende Proben, verzichtet, da bei den verwendeten Implantaten in dieser Zeit die allgemeinen Wundheilungsvorgänge eine Aussage über implantatspezifische Reaktionen nicht erlauben.

2 Wochen nach der Implantation waren die polymorphkernigen Zellen des ersten exsudativen Stadiums fast völlig durch Bindegewebszellen ersetzt. Es hatte sich um alle Implantate eine etwa 100 μ starke Kapsel gebildet mit wenigen Bindegewebsfasern und Fibrozyten, aber sehr vielen Fibroblasten. Im Bereich der Kanten und Ecken des Implantates war die Breite der Bindegewebskapsel geringer; hier lagen die rundkernigen Zellen dichter zusammen als an den Implantatflächen. Zwischen den in geringer Zahl vorhandenen Bindegewebsfasern fanden sich vereinzelt Erythrozyten. Eine beginnende Vaskularisierung war nur in wenigen Fällen nachweisbar. Innerhalb der zum angrenzenden Gewebe deutlich abgrenzbaren zellreichen und faserarmen Bindegewebskapsel konnten keine entzündlichen Zellelemente und Fremdkörperriesenzellen beobachtet werden. Die morphologischen Bilder waren bei allen Versuchskeramiken und dem Grundglas unterschiedslos.

4 Wochen nach der Implantation hatte sich bei allen untersuchten Werkstoffen der Bindegewebssaum verringert. Entlang der Längsflächen war jetzt bei allen Proben eine durchschnittliche Stärke von 50 - 70 μ zu sehen. An den kleineren Querflächen und den Implantatecken entstand ein umfangreiches, in sich nicht geordnetes Bindegewebe.

Hier liefen die an Zahl zugenommenen Fibrillen nicht regelmäßig parallel zur Implantatgrenze wie an den größeren Flächen des implantierten Körpers. Zum Implantatlager bestand keine feste Verbindung, so daß bei der Herauslösung des Implantates die Bindegewebshülle von der angrenzenden Muskulatur oder dem Subcutangewebe abriß. Einsprossende Capillaren waren gelegentlich nachweisbar. Das zelluläre Bild wirkte uniform und entzündungsfrei.

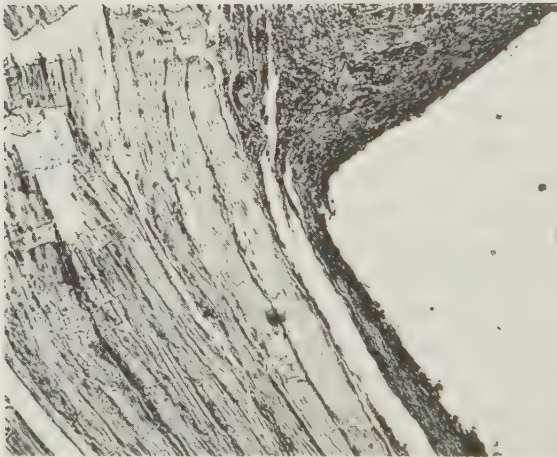


Abb.1. Glaskeramisches Implantat (ST2997), Implantationsdauer: 4 Wochen, Implantationsort: Musculus quadriceps femoris (Ratte), H.-E.-Färbung. Vergrößerung 180 fach. Die fibroblastenreiche Implantatshülle ist durch Einriß von der angrenzenden Muskulatur deutlich zu unterscheiden.

6 Wochen nach der Implantation war eine starke Beruhigung der Gewebereaktion feststellbar. Bei allen Untersuchungsmaterialien nahm die Zellzahl ab, die Zahl der Bindegewebsfasern hingegen zu. Diese lagen fast parallel zur Implantatoberfläche und bewirkten so das Bild einer abgeschlossenen Hülle. Die Kapselstärke hatte sich an den Implantatlängsseiten in ihrem Durchmesser von etwa 50µ nicht verändert. An den Ecken und Kanten der Implantate zeigte sich gegenüber dem histologischen Bild der 4. Woche eine Verringerung der Bindegewebshüllen. Bei stärkerer Vergrößerung war zu erkennen, daß hauptsächlich ovalkernige Bindegewebszellen das histologische Bild bestimmten. Hintereinander angeordnet lagen sie ruhig zwischen den einzelnen Fasern. Zum entnommenen Implantat hin befand sich ein glatter Gewebsabschluß, der keine Zeichen einer entzündlichen Fremdkörperreaktion erkennen ließ.

Abb.2. Implantat (Aluminiumoxidkeramik), Implantationsdauer: 6 Wochen, Implantationsort: Musculus obliquus externus abdominis (Ratte), Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergrößerung: 280 fach. Das Implantat ist von einer ruhigen bindegewebigen Kapsel umgeben, in ihr liegen zahlreiche ovalkernige Bindegewebszellen.

Abb. 3. Ausschnitt aus Abb.2, Vergrößerung ca. 800 fach. Die Fibrozyten liegen parallel zur Implantatoberfläche, keine Entzündungszellen, wenig Bindegewebsfasern.

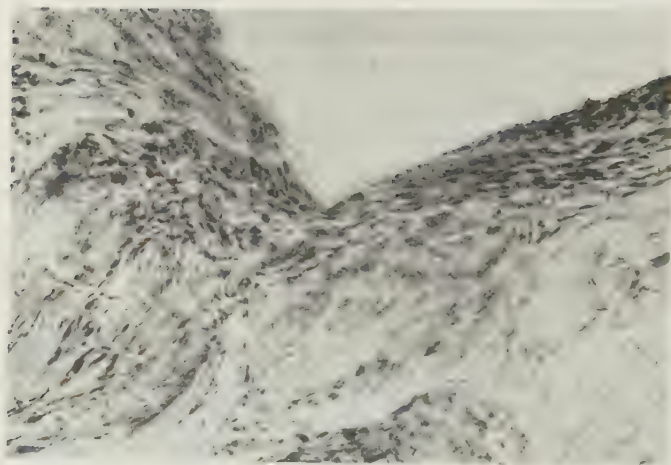


Abb.2:

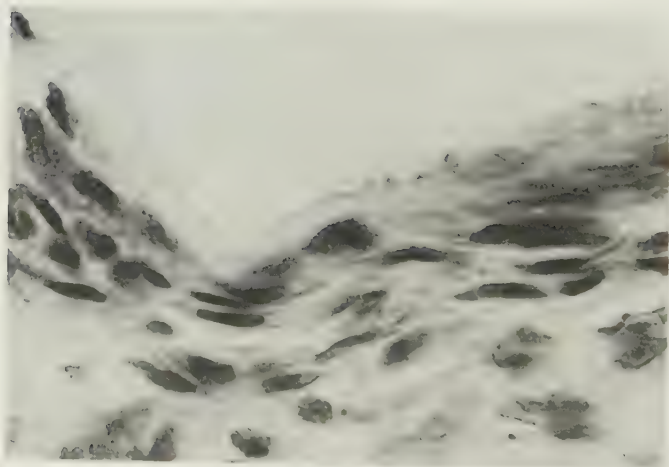


Abb.3:

9 Wochen nach der Implantation war keine auffällige Änderung gegenüber dem Befund in der 6. Woche festzustellen. Insgesamt waren 6 - 8 Zellagen zwischen den Fibrillen der etwa 40 - 60µ starken Bindegewebskapsel nachweisbar. Die Kapselstärke war bei allen implantierten Glaskeramiken etwa gleich. Bei dem untersuchten Grundglas ST2997G war sie gering schwächer und bei der implantierten Aluminium-Oxid-Keramik mit einem Durchmesser von weniger als 40µ und 6 Zellagen am geringsten.

Im Vergleich zu den anderen untersuchten Implantaten zeigte die Aluminium-Oxid-Keramik ein seit Versuchsbeginn fast konstant gebliebenes uniformeres und ruhigeres Bild. Hier fanden sich wesentlich weniger rundkernige Zellelemente in der Implantatumgebung als bei den Glaskeramiken und dem Grundglas. Bei ihnen lagen die Zellen in enger Nachbarschaft zu einander. Es waren dadurch die Fibrillen weniger deutlich zu erkennen. Die meisten Bindegewebsfasern fanden sich in der Umgebung der Glaskeramik ST2997.

Bei der subcutanen Implantation waren deutlich neu ausgebildete Capillaren zu sehen, während dies bei den in die Muskulatur implantierten Proben nicht auftrat. Bei allen Werkstoffen konnte kein Hinweis auf eine Entzündung erkannt werden.



Abb.4. Glaskeramisches Implantat (ST2997), Implantationsdauer: 9 Wochen, Implantationsort: Subcutangewebe der Oberschenkelinnenseite der Ratte, H.-E. - Färbung, Vergrößerung 180fach. Das Implantat ist von einer etwa 50µ starken Bindegewebskapsel umgeben. Die Zellen liegen zwischen den Fibrillen eng beieinander. Bei der subcutanen Implantation sind deutlich neu ausgebildete Capillaren zu erkennen.

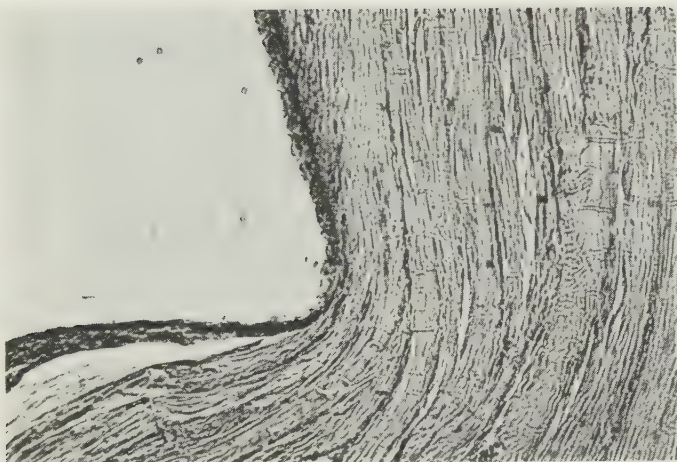


Abb.5. Glaskeramisches Grundglas (ST2997G), Implantationsdauer: 9 Wochen, Implantationsort: Musculus quadriceps femoris (Ratte), Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergrößerung 180 fach. Eine dünne zellreiche, aber faserarme Bindegewebskapsel umschließt das Implantat. Sie ist von der angrenzenden Muskulatur abgesetzt. Einsprossende Capillaren sind bei der Implantation in Muskelgewebe nicht zu sehen.

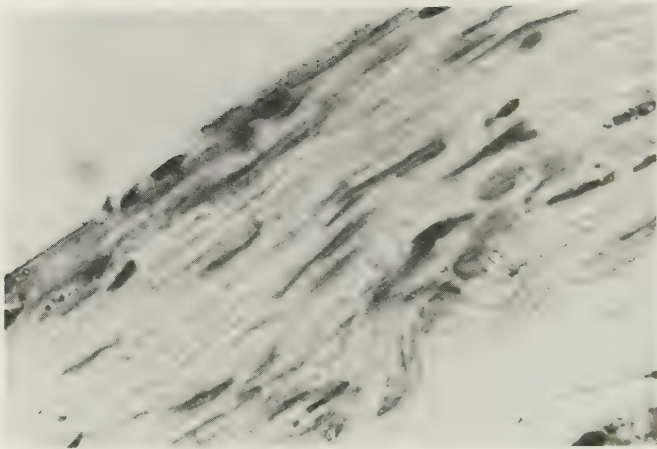


Abb.6. Aluminium-Oxid-Keramik, Implantationsdauer: 9 Wochen, Implantationsort: Musculus quadriceps femoris (Ratte), Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergrößerung: ca. 800fach. Zwischen parallel zur Implantatoberfläche ausgerichteten Bindegewebsfasern liegen einzelne Fibrozyten. Dem Implantat nah (am oberen linken Bildrand) sind einige rundkernige Bindegewebszellen zu sehen. Insgesamt erscheint das Bild ruhig und entzündungsfrei.

Subcutan eingebrachte pulverförmige glaskeramische Implantate (ST2997) waren bei der Entnahme noch am Implantationsort nachweisbar. Sie waren nicht auf hämatogenem oder lymphogenem Wege abtransportiert und anscheinend auch nicht phagozytiert worden. Die Partikel waren gegenüber den massiven Versuchskörpern nicht so deutlich kapsulär umschlossen.

Abb.7. Pulverförmiges glaskeramisches Implantat (ST2997), Korngröße ca. 20 μ , Implantationsdauer: 9 Wochen, Implantationsort: Subcutangewebe der Oberschenkelinnen-seite (Ratte), Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergrößerung 180 fach. Die Partikel sind von einer sehr dünnen Lage von Bindegewebszellen umgeben. Eine fibrilläre Struktur oder eine deutliche Kapsel ist nicht zu erkennen.

Abb.8. Ausschnitt aus Abb.7. Vergrößerung: ca. 800 fach. Zellen unterschiedlicher Kern- und Plasmastrukturen liegen nahe der einzelnen Partikel.

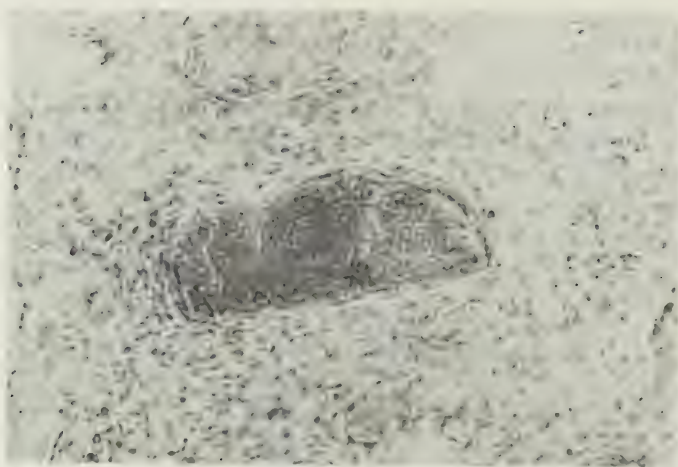


Abb.7.

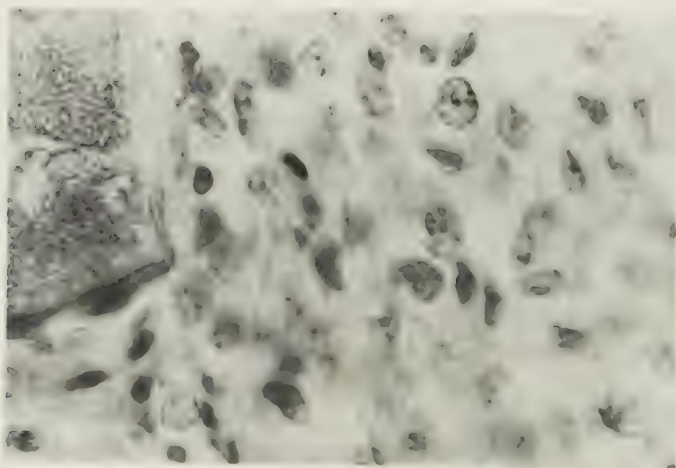


Abb.8.

12 Wochen nach der Implantation wurde die Aluminium-Oxid-Keramik nicht mehr zu vergleichenden Untersuchungen herangezogen.

Bei der Glaskeramik ST2433 war jetzt eine starke Zunahme der Gesamtkapselstärke und eine beginnende Zellagenzunahme auf durchschnittlich 17 festzustellen. Dabei änderte sich das morphologische Bild der Bindegewebszellen kaum. Es waren überwiegend Fibrozyten zu sehen. Die Abgrenzung zur Muskulatur war weiterhin scharf.

Bei der Glaskeramik ST2997 nahm die Zahl der Bindegewebsfasern an Größe zu. Die Fibrillen lagen parallel zu der Implantatoberfläche. Zwischen ihnen befanden sich fast nur Fibrozyten. Die Gesamtzahl der Bindegewebszellen hatte sich dabei nicht geändert. Die einzelnen Zellen wiesen keine Kernatypien auf, mehrkernige Fremdkörperriesenzellen waren nicht zu erkennen.

Ähnlich dem Bild der vorangegangenen Wochen zeigte sich das Implantatlager bei dem Grundglas ST2997G. Weder die Kapselstärke, die Zahl der Fibrillen, noch die dominierenden ovalkernigen Bindegewebszellen erfuhren eine Änderung.

Abb.9. Glaskeramisches Implantat (ST2433), Implantationsdauer: 12 Wochen, Implantationsort: Musculus quadriceps femoris (Ratte), Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergrößerung 180 fach. Die fibröse Kapsel (Bildmitte) weist eine deutliche Grenze zur Muskulatur auf. Die Zahl der Bindegewebszellen ist relativ hoch, in der Kapsel finden sich durchschnittlich 17 Zellagen.

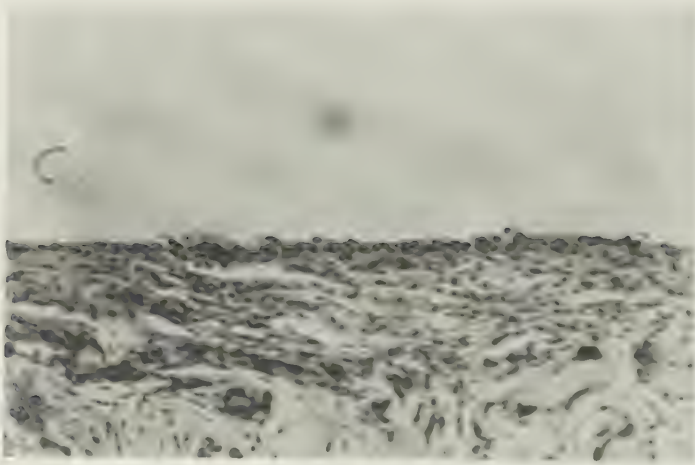


Abb.9.



Abb.10. Glaskeramisches Implantat (ST2997), Implantationsdauer: 12 Wochen, Implantationsort: Musculus quadriceps femoris (Ratte), Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergrößerung 240 fach. Die Implantatkapsel enthält hauptsächlich Bindegewebsfasern mit einzelnen dazwischenliegenden Fibrozyten.

Bis zur 27. Woche nach der Implantation nahm um die Glaskeramik ST2997 die Zahl der Bindegewebsfasern deutlich ab, und die dazwischen liegenden Bindegewebszellen änderten ihr morphologisches Bild. Die Kapselstärke verdoppelte sich fast, und es setzte eine starke Bildung von Fibroblasten ein.

Das zelluläre Bild um das Grundglas ST2997G blieb dagegen konstant. Bei einer Kapselstärke von etwa 50µ lagen zwischen den einzelnen Bindegewebsfasern fast nur Fibrozyten. Es waren keine mehrkernigen Riesenzellen und keine Vaskularisierung zu erkennen.

Bei der Glaskeramik ST2433 blieb die das Implantat umgebende Kapsel weiterhin am stärksten. Sie bestand ähnlich dem Bild in der 12. Woche aus etwa 17 Zellagen mit sehr vielen Bindegewebszellen. Diese aber zeigten eine gewisse Wandlung. Die ruhenden ovalkernigen Fibrozyten verschwanden fast vollständig, dafür aber dominierten bis auf wenige Ausnahmen ausschließlich rundkernige Bindegewebszellen. Sie gaben aber keinen Hinweis auf sicher zu belegende einzelne, örtlich begrenzte Entzündungen oder eine das gesamte Implantat betreffende chronische Reizung und Abstoßung. Die Grenze zum Implantatlager blieb deutlich, und es waren keine Zeichen einer Gefäßinsprossung zu finden.



Abb.11. Glaskeramisches Implantat (ST2997), Implantationsdauer: 24 Wochen, Implantationsort: Musculus quadriceps femoris (Ratte), Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergrößerung ca. 800 fach. Dem Implantat nahe (oberer Bildrand) liegen viele Bindegewebszellen. Zwischen ihnen sind die einzelnen Fibrillen kaum zu erkennen. Etwas vom Implantat entfernt wirkt die Kapsel ruhiger. Hier liegen zwischen den zahlreichen Bindegewebsfasern einzelne Fibrozyten. Es sind keine Entzündungszellen und keine Vaskularisierung zu erkennen.

Nach der 27. Woche wurde bei allen untersuchten Materialien die die Implantate umgebende Bindegewebskapsel dünner, und das histologische Bild entsprach etwa dem der 8. - 10. Woche. Bei durchschnittlich 6-10 Zellagen betrug die Kapselstärke 40 - 60 μ .

Bei der am längsten untersuchten Glaskeramik ST2433 konnte am besten erkannt werden, wie die Zahl der Fibrillen langsam, aber deutlich zunahm, um dann bis Versuchsende konstant zu bleiben. Fibroblasten waren fast vollständig durch Fibrozyten ersetzt. Dadurch wirkte das Implantatlager homogen und reizfrei.

Um das Grundglas ST2997G traten gegenüber den anderen untersuchten Werkstoffen Gefäße auf, die parallel zur Implantatoberfläche zwischen den einzelnen Faserschichten lagen. Die Gewebszüge des Implantatlagers stießen zentripetal an die Fremdkörperkapsel, bogen dann rechtwinkelig um, verliefen ähnlich den Bindegewebsfasern und gingen dann in sie über. Eine genaue Kapselabgrenzung war nicht möglich. Die Zahl der Fibroblasten wurde immer geringer und näherte sich dem Nullwert. Ovalkernige Bindegewebszellen beherrschten das zelluläre Bild zwischen den Fibrillen.

Bei der Glaskeramik ST2997 war ein ähnliches Gewebeverhalten wie bei der Glaskeramik ST2433 und dem Grundglas ST2997G zu sehen. Fast ausschließlich lagen nur Fibrozyten im faserreichen Bindegewebsmantel um die Implantate. Auch hier waren keine Zeichen einer Entzündung oder chronischen Reizung zu erkennen.



Abb.12. Implantat: Grundglas (ST2997G), Implantationsdauer: 27 Wochen, Implantationsort: Musculus quadriceps femoris (Ratte), Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergrößerung: 180 fach. Innerhalb der Implantatkapsel verlaufen parallel zu den Faserzügen Gefäße.

Abb.13. Implantat: Grundglas (ST2997G), Implantationsdauer: 27 Wochen, Implantationsort: Musculus quadriceps femoris (Ratte), Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergrößerung: 180 fach. Die genaue Grenze des das Implantat umgebenden faserreichen Bindegewebsmantels zur Umgebung ist nicht eindeutig zu ziehen. Über der Kante des Implantates ist die Kapsel schmaler und erscheint hierdurch zellreicher.

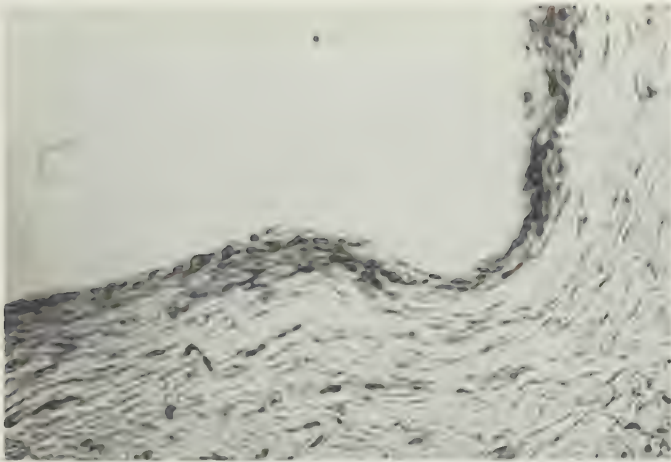


Abb. 13:



Abb. 14. Ausschnitt aus Abb. 13, Vergrößerung: ca. 800fach.
Die Zellen der Bindegewebskapsel zeigen keine Struktur-
unregelmäßigkeiten, es handelt sich ausschließlich um
Fibrozyten.

Abb.15 - 17. Implantat: Grundglas (ST2997G), Implantationsdauer: 30 Wochen, Implantationsort: intra peritoneal (Ratte), Toluidinblaufärbung, Vergrößerung: ca. 800fach. Die sich dem Implantat nähernden Aufnahmen zeigen ein ruhiges, entzündungsfreies Bild. Zwischen netzartig ausgespannten Fibrillen liegen zahlreiche Bindegewebszellen ohne Zeichen einer Zellkernatypie. Leukozyten oder Fremdkörperriesenzellen sind nicht zu erkennen.

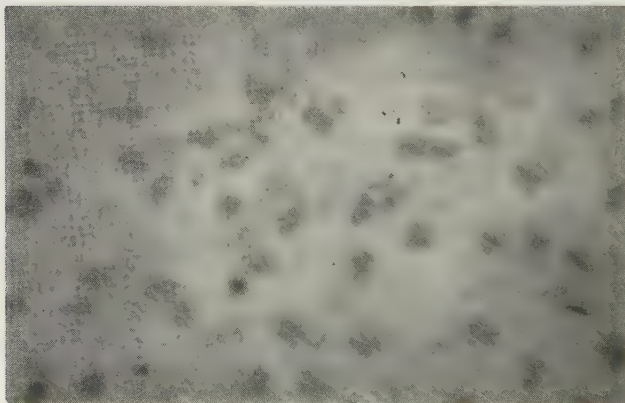


Abb.15:



Abb.16:



Abb.17:

Zusammenfassend kann man sagen, daß sich nach der post-operativen Wundheilung, nach etwa 2 - 4 Wochen, um alle untersuchten Implantate eine durchschnittlich 6 - 10 Zellagen starke Bindegewebskapsel ausgebildet hat. Nach der 12. Woche post implantationem zeigte sich bei der Glaskeramik ST2433 eine starke Zunahme der Kapselstärke auf etwa 17 Zellagen. Sie war gegenüber der untersuchten Glaskeramik ST2997 und deren Grundglas ST2997G am größten, und die erreichte Stärke hielt bis zur 34. Woche auch am längsten an. Bei der Glaskeramik ST2997 begann die ungefähr 8 Wochen dauernde geringere Kapselzunahme etwa in der 22. Woche. Sehr viel schwächer war diese Reaktion beim Grundglas ST2997G zwischen der 20. und 26. Woche zu erkennen. Anschließend war bei allen untersuchten Implantaten ein Rückgang der Kapselstärke auf ein der 6. bis 12. Woche ähnliches Bild erkennbar.

Die Änderung der Kapselstärke war bei allen Versuchsproben von einer vorübergehenden Zunahme der Fibroblasten bei gleichzeitiger Verringerung der Fibrozyten begleitet. Dabei zeigte sich bei dem Grundglas ST2997G ab der 10. Woche ein bis zum Versuchsende schwankungsfrei bleibendes, fibrozytenreiches Bild mit nur vereinzelt auftretenden Fibroblasten. Bei der Glaskeramik ST2433 waren bis zur 28. Woche zahlreiche rundkernige Bindegewebszellen zu sehen. Danach nahmen sie unter Verdrängung der vorhandenen Fibrozyten über etwa 10 Wochen stark an Zahl zu. Anschließend wurden sie bis Versuchsende in der 60. Woche durch Fibrozyten ersetzt und näherten sich dem Nullwert. Bei der Glaskeramik ST2997

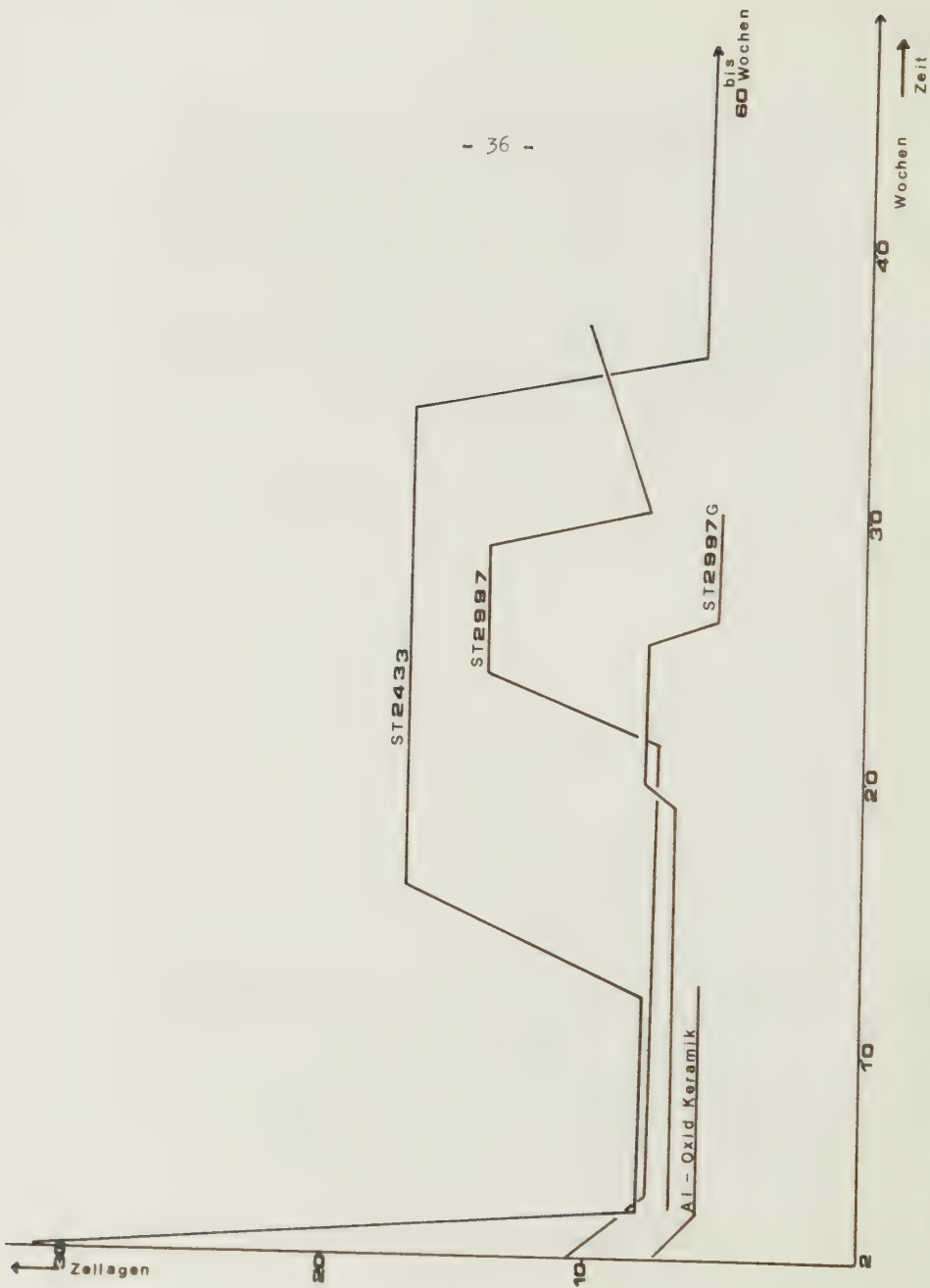
war eine reaktive Zunahme der Fibroblasten zwischen der 22. und der 30. Woche zu erkennen. Auch bei dieser Versuchskeramik kam es anschließend zu einem fast vollständigen Verschwinden der rundkernigen Bindegewebszellen. Das histologische Bild zeigte sich fibrozytenreich, ruhig und entzündungsfrei.

Zwischenzeitlich waren einige neu gebildete Gefäße in manchen Implantatkapseln zu sehen. Sie liefen aber nie in direkter Richtung auf das Implantat zu. Die Grenze zum Implantat blieb stets deutlich.

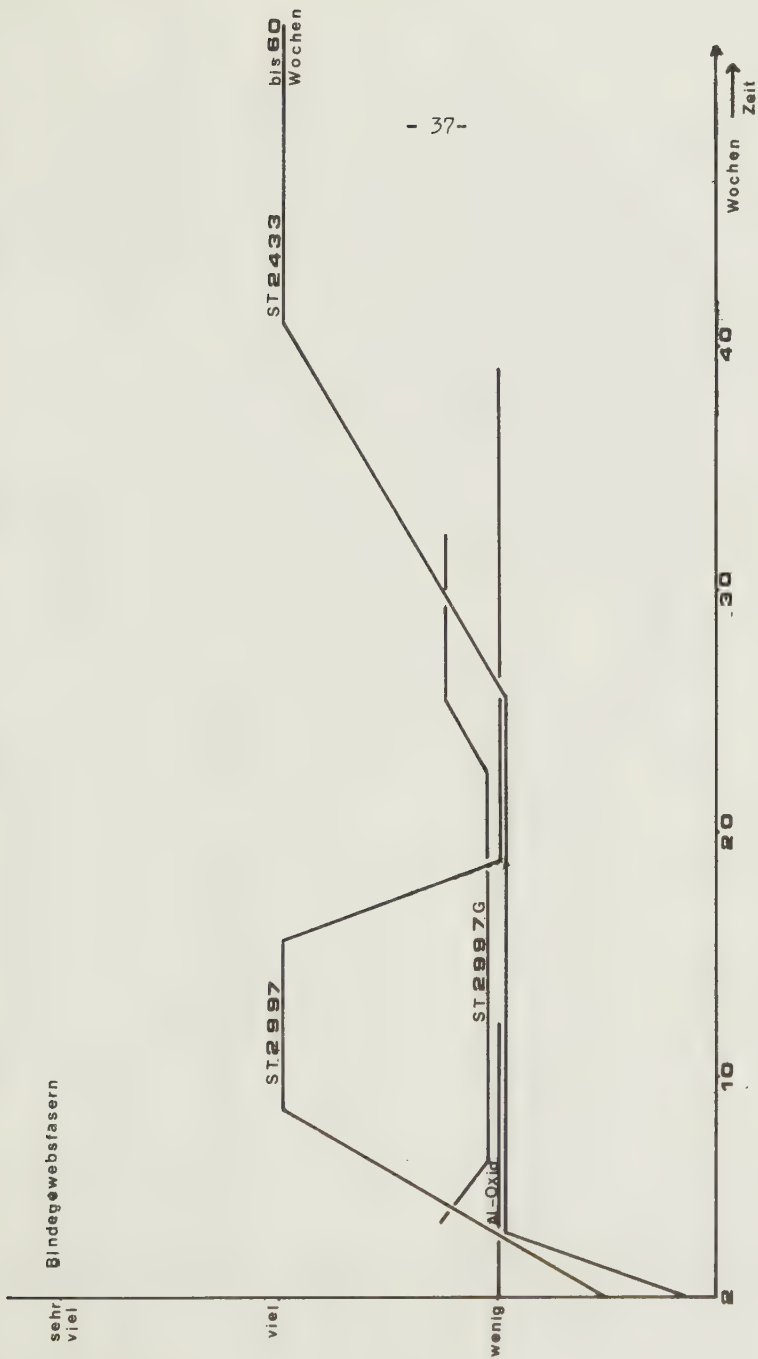
Graphik 1: Zeitliche Änderungen der Bindegewebskapsel-Breite um die Versuchskeramiken.

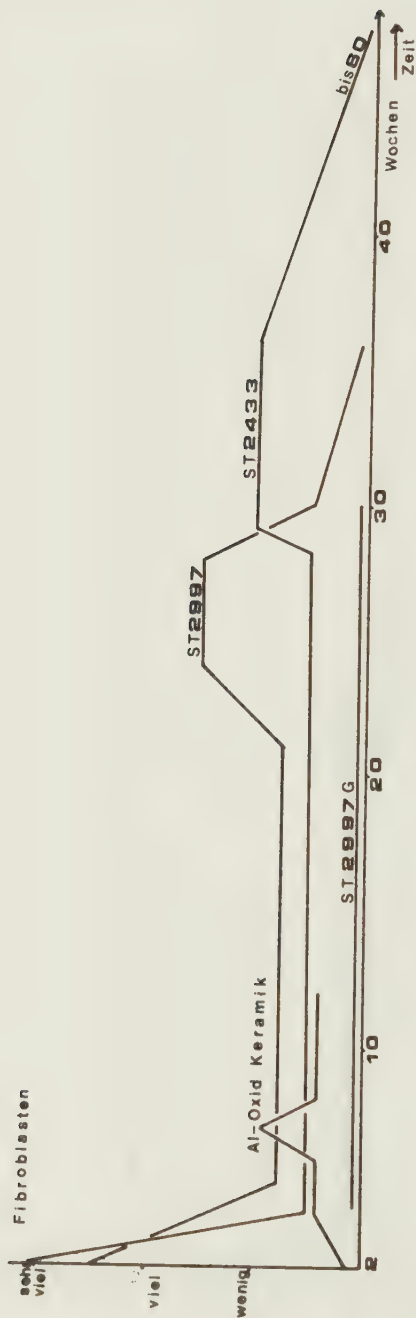
Graphik 2: Anteil der Fibrillen innerhalb der Implantatkapseln im Vergleich zueinander.

Graphik 3 und Graphik 4: Schwankungen zwischen Fibroblasten- und Fibrozytenzahlen während der Versuche.

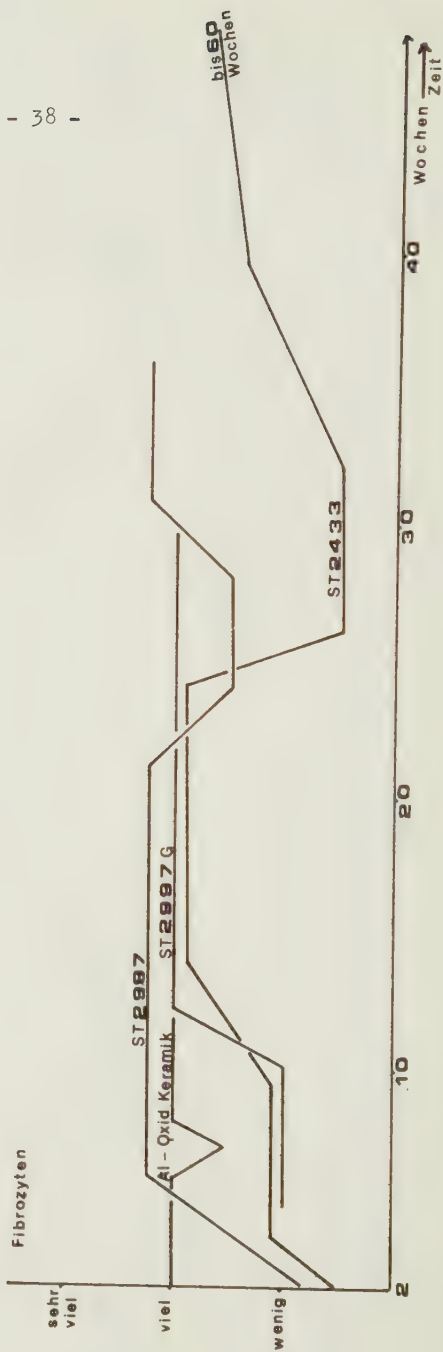


Graphik 1:





Graphik 3 und 4:



3. RASTERELEKTRONENMIKROSKOPISCHE und MIKROANALYTISCHE UNTERSUCHUNGEN.

Um mögliche Strukturänderungen am Implantat festzustellen, wurden einige Implantate rasterelektronenmikroskopisch und mikroanalytisch untersucht. Dazu wurde der zu untersuchende Implantatkörper durch proteolytischen Abbau vom umgebenden Gewebe gereinigt. Dabei wurden die gleichen Ergebnisse gefunden, wie BLENCKE et al (5,6) bei ihren Implantationen in knöchernem Gewebe bei Ratten beschrieben haben. Alle untersuchten Implantate wiesen an ihrer Oberfläche eine gewisse Löslichkeit auf. Dadurch war eine signifikante Verringerung der Hauptkomponenten der Implantate an ihrer Grenzfläche zum Gewebe gegenüber ihrem Kern festzustellen. Durch die stärkere Abgabe von Calcium- und Phosphorionen an das Gewebe als von Siliciumionen trat eine relative Siliciumanreicherung am Rande ein. Der Abbauprozess im Bereich der Oberfläche kam jedoch nach einiger Zeit zur Stabilisierung.

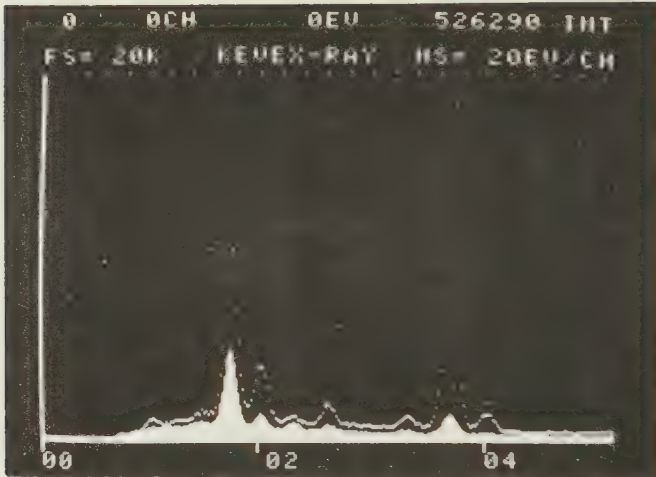


Abb.18. Glaskeramisches Implantat (ST2433), Implantationsdauer: 9 Wochen, Implantationsort: Musculus quadriceps femoris (Ratte). Mikroanalyse (Ortec: Si (Li-) Detektor, Leitz-AMR 1000, Anregungsspannung 20 KeV).

Es wurde der Kern (punktierte Linie) und der Implantatrand analysiert. Die Abbildung zeigt eine Abnahme des Calcium-, Phosphor- und Siliciumgehaltes des Glaskeramikrandes durch Elution.

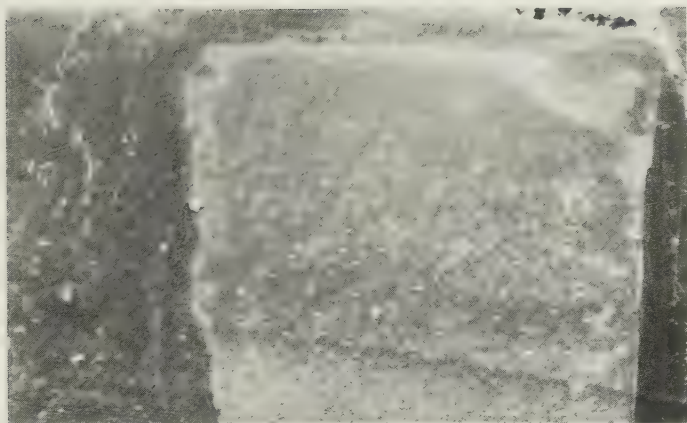


Abb.19. Glaskeramisches Implantat (ST2997), Implantationsdauer: 15 Wochen, Implantationsort: Musculus quadriceps femoris (Ratte). Rasterelektronenmikroskopische Übersichtsaufnahme (Leitz-AMR 1000). Vergrößerung: ca. 40fach.

Am Rande und an den Ecken des Implantates sind deutliche Zeichen einer Destruktion festzustellen.



Abb.20. $\frac{2}{3}$ des Bildes: ungeschliffene, nicht implantierte Glaskeramik (ST2997), $\frac{1}{3}$ des Bildes: implantierte Glaskeramik (ST2997), Implantationsdauer: 8 Wochen, Implantationsort: Musculus quadriceps femoris (Ratte). Auflichtmikroskop, Vergrößerung: ca.40fach.

Das Implantat war vor dem Versuch mit Diamantpaste 1200 poliert worden. Die Oberfläche der nicht implantierten Glaskeramik wirkt glatt und überall von gleichem Niveau. Auf der implantierten Glaskeramik sind helle Flecken von anderer Struktur zu erkennen. An diesen Stellen wirkt das Implantat etwas aufgelöst und teilweise destruiert.

E DISKUSSION

Die verwendeten keramischen und glaskeramischen Implantate und das Grundglas waren gut gewebeverträglich. Nach ihrer Implantation in Muskulatur, Subcutangewebe und Peritoneum bei Ratten wurden sie durch eine Bindegewebskapsel unterschiedlicher Stärke vom umgebenden Gewebe abgetrennt. Dabei zeigte sich, daß sich die Stärke der Bindegewebskapsel um die Glaskeramik ST2433 ab der 12. Woche fast verdoppelte, um sich dann gegen die 40. Woche wieder auf den vorangegangenen Durchmesser zu verschmälern. Eine ebenso verlaufende Kapseländerung war auch bei der Glaskeramik ST2997 und dem Grundglas ST2997G zu erkennen. Bei diesen Implantaten war die Verstärkung der Bindegewebsschicht nur bedeutend geringer, etwas früher, und es dauerte nur circa 6 Wochen. Danach nahm die Kapsel wieder das histologische Bild der 4. bis 18. Woche an.

Die zwischenzeitlich aufgetretene, verschieden starke Zunahme der Gewebereaktion auf die Implantation der Versuchskeramiken ist als Zeichen einer Implantat - Gewebe - Wechselbeziehung unterschiedlicher Stärke zu beurteilen. Bei der Implantation verschiedenster Materialien in Kaninchenohren hat HOMSY (21) beschrieben, daß die Stärke der Bindegewebskapsel um das Implantat als Maß der Verträglichkeit angesehen werden kann. Bei unterhaltener Ionenabgabe des Fremdkörpers an das Gewebe kommt es zu einer Neubildung und Verdickung der Kapsel.

Durch verschiedene Herstellungsmethoden wurde es möglich, gegen Alkali und Säuren resistente Keramiken zu bekommen. Keramische Implantate wurden mit gutem Erfolg von SMITH (31), KLAWITTER et al (23) und HULBERT et al (22) auf ihre Eignung als Knochen- oder Gelenkersatz geprüft. Von ANDRIAN (2) und seine Mitarbeiter berichteten, daß die von ihnen als Knochen- oder Gelenkersatz benützten Keramiken inert seien. BOUTIN (8) fand bei der von ihm untersuchten Aluminium-Oxid-Keramik (99,3% Al_2O_3 und 0,7% aus MgO , SiO_2 , Na_2O , Fe_2O_3 , CaO) so ausreichend gute physikalische Eigenschaften, daß sie als Hüftkopfprothese beim Menschen verwandt werden könnte.

HENCH et al (17,18) entwickelten eine Glaskeramik, die im wesentlichen aus Na_2O , CaO , P_2O_5 und SiO_2 bestand. Nach der Implantation in den Rattenfemur zeigte sich nach 14 Tagen ein normaler Heilungsverlauf ohne Entzündungszeichen. Nach 6 Wochen waren alle Implantate fest mit dem Knochen verbunden. Diese Versuchskeramik wurde also vom Knochengewebe nicht abgestoßen. Gleiche Ergebnisse beschrieben auch BLENCKE et al (5,6) bei ihren Untersuchungen bei Implantationsversuchen von Glaskeramiken und deren Grundgläsern im Knochen von Ratten.

Die gute Gewebeverträglichkeit keramischer Substanzen, wie sie von den genannten Autoren beschrieben wurden, konnte bei der Implantation in Weichgewebe von Ratten bestätigt werden. Dabei war die geringste Beeinflussung des Gewebes bei der Aluminium-Oxid-Keramik zu erkennen. Die Bindegewebskapsel war hier deutlich schmaler und die Zellzahl geringer als bei den anderen untersuchten

Implantatwerkstoffen. Da es sich dabei um einen stabilen inerten Körper handelte, war dieses Ergebnis erwartet worden.

Die histologischen und mikroanalytischen Untersuchungen der implantierten Versuchskörper ließen darauf schließen, daß es bei dem Grundglas und den Glaskeramiken nach einer reiz- und entzündungsfreien postoperativen Phase zu einer vorübergehenden Ionenabgabe an der Implantatoberfläche kam. Das Implantatlager reagiert darauf durch vorübergehende Zunahme der Zellzahl und Fibrillen-neubildung. Fremdkörperriesenzellen konnten dabei nicht gefunden werden. HOMSY (21) beschrieb in seiner Arbeit, daß eine Verdickung der Bindegewebskapsel um das Implantat durch verstärkte Ionenabgabe an der Fremdkörperoberfläche induziert wird. Auch bei seinen Versuchen kam es zu einem Rückgang der abgrenzenden Bindegewebskapsel, nachdem die Ionenabgabe durch das Implantat abgeschlossen war. GRISS et al (11,12) hingegen fanden bei ihren Untersuchungen mit bei Ratten subcutan applizierten oxidkeramischen Staubpartikeln eine stationäre Abkapselung nach 30 Tagen post operationem. Auch bei den hier untersuchten keramischen Werkstoffen war bei der subcutan oder intramuskulären Applikation von Partikeln geringen Durchmessers eine frühzeitige ruhige Lagerung am Implantationsort zu sehen. Für die geringere Gewebeirritation ist dabei eventuell das Fehlen einer mechanischen Reizung durch einen stabilen Körper verantwortlich.

Bei der Implantation in Knochengewebe bewirkt die Ionenabgabe, daß es nicht nur zu einem mechanischen Verbund zwischen Knochenlager und Implantat kommt, sondern daß wahrscheinlich bio-chemische Bindungen entstehen.

Abschließend ist zu sagen, daß die untersuchten Glaskeramiken, deren Grundglas und die Aluminium-Oxid-Keramik sehr gut gewebeverträglich waren. Während der Versuchszeit von 60 Wochen bestanden keine Zeichen einer chronischen Entzündung oder Abstoßungsreaktion. Bei den untersuchten Werkstoffen kam es nicht zu einer Narbenbildung. Da dies aber heute mit als Ursache für eine Sarkombildung angesehen wird, konnte - wie erwartet - eine solche Neubildung bei keinem der Versuchstiere gesehen werden. Wahrscheinlich ist dafür, wie OTT (27), OPPENHEIMER (26) und NOTHDURFT (25) schreiben, aber auch die zu geringe Größe der Implantate verantwortlich.

Die hier untersuchten Glaskeramiken zeigten eine mindestens ebenso gute Verträglichkeit in Weichgewebe wie die bis jetzt in der Medizin verwandten metallischen Werkstoffe oder Kunststoffe. Die vorliegenden Untersuchungen über eine Implantation in Knochengewebe zeigen, daß ein fester Verbund zwischen der Glaskeramik und dem Knochenlager entsteht. Darin ist vielleicht der Vorteil der Glaskeramiken gegenüber heute benützten medizinischen Werkstoffen zu sehen.

F ZUSAMMENFASSUNG

HENCH und seine Mitarbeiter (15,16,17,18,19) beschrieben nach umfangreichen Untersuchungen die von ihnen entwickelten Glaskeramiken als vollständig biokompatibel. BLENCKE et al (5,6) untersuchten neu entwickelte Glaskeramiken auf deren Verträglichkeit bei Implantation in Knochengewebe von Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen.

Da es bei der Implantation in Knochengewebe zur Berührung mit dem umgebenden Weichgewebe kommt, sollte in dieser Arbeit die Reaktion von Weichgewebe bei Ratten auf von der Firma L. Leitz, Wetzlar neu entwickelte Glaskeramiken, deren Grundgläsern und einer vergleichenden Aluminium-Oxid-Keramik untersucht werden. Zu diesem Zwecke wurden 224 Proben unterschiedlicher Form bei 134 Albino-Ratten implantiert. Über eine Versuchsdauer von 60 Wochen wurden das angrenzende Gewebe und die Implantate histologisch, rasterelektronenmikroskopisch und mikroanalytisch untersucht. Als Implantationsorte wurden intramuskulär, subcutan und intraperitoneal gewählt.

Dabei zeigte sich, daß alle Versuchsstoffe gut gewebeverträglich waren. Sie konnten als inert bezeichnet werden.

Nach der postoperativen Wundheilung von etwa 14 Tagen trat eine vom Implantationsort unabhängige, unterschiedlich lange Ruhephase von 12 - 20 Wochen für die untersuchten Werkstoffe ein.

Bei der Glaskeramik ST2435 kam es nach 12 Wochen zu einer sehr starken Zunahme der, das Implantat umgebenden, Bindegewebskapsel. Diese Reaktion hielt von allen untersuchten Keramiken am längsten, bis etwa zur 34. Woche, an. Bei der Glaskeramik ST2997 konnte in geringerem Maße die gleiche Reaktion des Implantatlagers gesehen werden. Diese war aber bedeutend schwächer und zwischen der 22. und 28. Woche von einer kürzeren Dauer. Bei dem am meisten löslichen Grundglas ST2997G war die Reaktion des Weichgewebes am geringsten. So nahm die Bindegewebskapsel um das Implantat zwischen der 20. und 25. Woche post Implantationem kaum an Größe zu.

Bei den Langzeitversuchen bis zur 60. Woche konnte bei keinem der untersuchten Implantate eine Weichgewebsschädigung nachgewiesen werden. Es waren keine Zeichen einer Entzündung oder Abstoßung zu erkennen.

Eine Sarkombildung - die nicht zu erwarten war - wurde bei keinem der Versuchstiere beobachtet. Histologisch waren keine Gewebsbezirke zu erkennen, die auf Grund ihrer Struktur als Ausgangspunkt einer Sarkomentwicklung verdächtig waren.

Mikroanalytische Untersuchungen ergaben, daß die Implantate an ihren Oberflächen Silizium-, Kalzium- und Phosphorionen an das angrenzende Gewebe abgaben. Diese Abgabe von Ionen bewirkte eine auf Wochen begrenzte Zunahme der Bindegewebsreaktion. Anschließend war bis Versuchsende kein Zeichen einer anhaltenden Gewebeerregung zu erkennen.

In den vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen erwiesen sich die glaskeramischen Werkstoffe und die Aluminium-Oxid-Keramik als ein für das Weichgewebe der Ratte sehr gut verträgliches Implantationsmaterial. Demnach ist festzustellen, daß die untersuchten einfach herzustellenden Keramiken auf Grund ihrer mechanischen und chemischen Stabilität einer- und ihrer guten Gewebeverträglichkeit andererseits versuchsweise für eine Verwendung als Implantate beim Menschen als durchaus möglich erscheinen.

1. Abercrombie, M., Ambrose, E.J.: The surface properties of cancer cells, a review.
Cancer Res. 22, 525 (1962)
2. von Andrian - Webung, P. Griss, B. Krempien, G. Heinke: Klinische Problematik und experimentelle morphologische Befunde bei der Verwendung keramischer Werkstoffe in der Orthopädie und Unfallchirurgie.
Orthop. 111, 577 - 579 (1973)
3. Autian J.: Toxicologic aspects of implants.
J. Biomed Mater. Res. (1967)
4. Bhaskar, S.N., Brady, J.M., Getter, L., Grower, M.F., Driskell, T.: Biodegradable ceramic implants in bone. Electron and light microscopic analysis.
Oral Surg. 32, 336 (1971)
5. Blencke, B.-A., Brömer, H., Pfeil, E.; Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen der Reaktion des Knochens auf glaskeramische Implantate.
Z. Orthop. 112, 978 - 980 (1974)
6. Blencke, B.-A., Brömer, H., Pfeil, E., Käs, H.H.: Implantate aus Glaskeramik in der Knochenchirurgie (Tierexperimentelle Untersuchungen).
Langenbecks Arch. klin. Chir., Suppl. Chir. 116 - 119, Forum (1973).
7. Blocksma, R., Brailey, S.: The silicones in plastik surgery. Plastic and Reconstructive Surgery.
35, 366 - 370 (1965)

8. Boutin, P.: Total arthroplasty of the hip by fritted aluminium prosthesis. Exp. study and 1st clinical applications. Rev. Chir. Orthop.
58, 229 - 246, Apr./Mai 1972
9. Contzen, H., Straumann, F.U., Paschke, E.: Grundlagen der Alloplastik mit Metallen und Kunststoffen.
Georg Thieme Verlag Stuttgart
10. Curtis, A.S.: The mechanism of adhesion of cells to glass. A study by interference reflection microscopy.
J. Cell. Biol. 20, 199 (1964)
11. Griss, P., von Andrian, H., Krempien, B., Heimke, G.: Biological Activity and Histocompatibility of Dense Al_2O_3 IMGO Ceramic Implants in Rats.
J. Biomed. Mater. Res. Symposium NO. 4. pp 453 - 462 (1973)
12. Griss, P., Krempien, B., von Andrian, H., Heimke, G., Fleiner, R.: Experimentelle Untersuchung zur Gewebeverträglichkeit oxidkeramischer (Al_2O_3) Abriebteilchen. "Archiv für Orthopädische- und Unfallchirurgie". 76, 270 - 279 (1973)
13. Hammer, W.B., Topazian, R.G., Kinney, R.v.MC., Hulbert, S.F.: Alveolar Ridge Augmentation with Ceramics. Journal of Dental Research 52, 356 - 361 (1973)
14. Heimke, G., Beisler, W., von Andrian, H., Griss, P., Krempien, B.: Untersuchungen an Implantaten aus Al_2O_3 -Keramik. Ber. Dt. Keram. Ges. 50, 4 (1973)

15. Hench, L.L.: Materials variables and biocompatibility.
Clemson Univ., Clemson S.C. (1971)
16. Hench, L.L., Greenlee, T.K., Allen, W.C., Piotrowski, G.: An investigation of bonding mechanisms at the interface of a prosthetic material. U. S. Army Medical Research and Development Command., Contract No. DADA 17-70-C-0001 (1971,1972)
17. Hench, L.L., Paschall, H.A.: Direct chemical bond of bioactive glass-ceramic materials to bone and muscle. J. Biomed. Mater. Res. Symp. 4, 25 (1973)
18. Hench, L.L., Paschall, H.A.: Direct chemical bond of bioactive glass-ceramic materials to bone and muscle. Report NO.3 US-Army Medical R&D Command., Contract DADA 17-70-C-0001, S. 54 (1972)
19. Hench, L.L., Splinter, R.J., Greenlee, T.K., Allen, W.C.: Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials.
J. Biomed. Mater. Res. Symp. 117 - 141 (1971)
20. Hentrich, R.L., Graves, G.A., Stein, H.G., Bajpai, P.K.: An evaluation of inert and resorbable ceramics for future clinical orthopedic applications.
J. Biomed. Mater. Res. 5, 25 (1971)
21. Homsy, C.A.: Bio - Compatibility in selection of materials for implantation.
J. Biomed. Mater. Res. 4, 341 (1970)

22. Hulbert, S.F., Young, F.A., Mathews, R.S., Klawitter, J.J., Talbert, C.D., Stelling, F.H.: Potential of ceramic materials as permanently implantable skeletal prostheses. J. Biomed. Mater. Res. 4, 433 (1970)
23. Klawitter, J.J., Hulbert, S.F., Talbert, C.D., Fitts, C.T.: Artificial bones. In: Hulbert, S.F., Young, F.A., (eds.), Use of ceramics in surgical implants. New York: Gordon and Breach Science Publishers 1969
24. Nelson: J.P. and Invins, J.C.: Nonmetallic implants. Minn. Med. 48: 1371 (1965)
25. Nothdurft, H.: Sarkomerzeugung bei Ratten durch implantierte Fremdkörper. Ther. Mh. Mannheim: Boehringer 8, 262 (1961)
26. Oppenheimer, B.S., Oppenheimer, E.T., Stout, A.P., Willhite, M., Danishefsky, J.: The latent period in carcinogenesis by plastics in rats and its relation to presacromatons stage. Cancer (Philad.) 11, 204 (1958)
27. Ott, G.: Fremdkörpersarkome. Berlin - Heidelberg - New York: Springer 1970
28. Petersen, C.D., Miles, J.S., Solomons, C., Predecki, P.K. and Stephan, J.S.: Union between bone and implants of open pore ceramic and stainless steel, a histologic study, paper presented at the orthopedic research society, New York (1969)

29. Rhinelander, F.W., Royweyha, M., Milner, J.C.:
Microvascular and histogenetic responses to implan-
tation of a porous ceramic into bone.
J. Biomed. Mater. Res. 5, 81 (1971)
30. Scales, J.T.: Discussion on metals and synthetic
materials in relation to soft tissues; tissue
reaction to synthetic materials.
Proc. Roy. Soc. Med. 46: 647 (1953)
31. Smith, L.: Ceramic - ilastic Material as a Bone
Substitute. Arch. Surg. 87, 653 - 661 (1963)
32. Speirs, A.C., Blocksma, R.: New experimental silicone
rubbers. An experimental evaluation of tissue reponse.
Plastic and Reconstructive Surgery. 31, 166 - 175 (1963)
33. Stouffer und Lipscomb. Zit. bei G. Ott: Fremdkörper-
sarkome. Berlin - Heidelberg - New York: Springer 1970

Nachwort

Herrn Professor Dr. med. G. Exner möchte ich dafür danken, daß ich an der Orthopädischen Universitätsklinik Marburg die vorliegenden Untersuchungen ausführen durfte. Herrn Professor Dr. Schachtschnabel möchte ich für seine wertvolle Unterstützung bei der enzymatischen Reinigung der Implantate danken. Mein Dank gebührt auch der Firma E. Leitz, Wetzlar für ihre freundliche Bereitstellung des Rasterelektronenmikroskopes.

Herrn Dr. med. B.-A. Blencke möchte ich meinen Dank für die Anregung zu dieser Arbeit und für die Überlassung des Themas aussprechen. Er hat mir freundlicherweise wertvolle Ratschläge erteilt und meine Arbeit leitend unterstützt.

Frau Linsel danke ich für ihre technische Hilfe bei der histologischen Aufarbeitung der Gewebeproben.

Lebenslauf

Am 18. Juni 1948 wurde ich in Steingaden, als 2. Sohn des Oberleutnant a. D. Peter Alletsee und seiner Ehefrau Ilse, geb. Bräunig, geboren. Von 1954 - 1960 besuchte ich die Volksschule in Trauchgau. In Hohenschwangau erlangte ich 1969 nach 9 Jahren an dem naturwissenschaftlichen Gymnasium das Abitur. Nach einem halben Jahr Wehrdienst nahm ich im Sommersemester 1970 mein Medizinstudium in Marburg auf. Nach 2 Semestern legte ich die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Sommer 1972 nach 3 weiteren Semestern die Ärztliche Vorprüfung ebenfalls in Marburg ab. Im März 1973 nahm ich die Dissertationsarbeit bei Herrn Dr. med. B.-A. Blencke an. Nach dem Wintersemester 1974/75 meldete ich mich in Marburg zum medizinischen Staatsexamen, das ich im Dezember 1975 bestand.

Meine akademischen Lehrer waren in Marburg die Herren
Professoren und Dozenten:

Amon, Arndt, Aurich, Aziz, Braasch, Buchholz, Busch,
Daume, Dehmicke, Dimroth, Dittrich, Dölle, Englhardt,
Exner, Friederich, Ganz, Haberich, Hamelmann, Hamm,
Hardewig, Hennis, Hensel, Hering, Heß, Hildebrand,
Hilgermann, Hort, Huch, Jacob, Kalbfleisch, Karl,
Karlson, Klaus, Kleinsasser, Koecke, Kuhnel, Langer,
Lauer, Linneweh, Martini, Petry, Pots, Reim, Richter,
Rodeck, Rohen, Schiff, Schleyer, Schmid, Schneider,
Seidel, Siegert, Straub, Thoenes, Walcher, Wehrmeyer,
Welge-Lüssen, Wendt.

